

# Ein neues absolut messendes Coulometer zum Bestimmen von Chlorid<sup>1)</sup>

Von W. LANGE und K. BÖRNER

*Aus dem Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie (Direktor: Prof. Dr. H.-J. Dulce),  
Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin*

(Eingegangen am 9. August 1971)

Es wird ein neuer Chlorid-Ionen-Titrator beschrieben. Das Gerät arbeitet nach dem von CORROVE angegebenen Prinzip der Coulometrie mit amperometrischer Endpunktbestimmung. Die neu entwickelte Elektronik des Gerätes ermöglicht Absolutmessungen in Milli-Coulomb oder mMol/l. Das Gerät kann direkt an einen Computer angeschlossen werden. Es zeichnet sich durch einfache Bedienung und hohe Zuverlässigkeit aus.

Erste praktische Erfahrungen bei der Titration von Chlorid bestätigen die in die Neukonstruktion gesetzten Erwartungen.

## *A new absolute coulometer for the determination of chloride*

A new chloride ion titrator is described. The apparatus works on the CORROVE principle of coulometry with amperometric end point determination. Newly developed electronics are incorporated, which permit absolute measurements in milli-coulombs or mmol/l. The apparatus can be linked directly to a computer. It is simple to operate and very reliable. Preliminary results from the titration of chloride show that the performance of the new apparatus meets all expectations.

Die Titration von Chlorid durch eine Silberelektrode und Bestimmen des Endpunktes durch Messen der Leitfähigkeit gilt als eine der zuverlässigsten klinisch-chemischen Routine-Methoden (1). Die zur Zeit marktüblichen Geräte, die zumeist nach den ursprünglichen Vorschlägen von CORROVE (1) gebaut sind, eignen sich nicht ohne Umbau für den On-line-Betrieb mit einem Computer. In der Arbeitsweise nach der Originalvorschrift wird das Gerät durch Analyse einer Eichlösung geeicht. Diese Eichung muß in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, um die Veränderungen an der Generator-Elektrode zu berücksichtigen. Eine Vollmechanisierung ist bei diesem Verfahren nicht möglich. Die vorliegende Arbeit beschreibt einen Chlorid-Titrator mit stark veränderter Elektronik. Er erlaubt Absolutmessungen in Milli-Coulomb und Milliäquivalent, entsprechend in Mol pro Liter, und erfüllt so eine wichtige Voraussetzung für die Vollmechanisierung. Über eine Kopplungselektronik (interface) kann das Gerät an einen Rechner angeschlossen werden. Die Konstruktion des Gerätes und erste praktische Erfahrungen werden beschrieben.

### Reagenzien

0,1M Natriumchlorid-Eichlösung (Titrisol/Merck).  
Eisessig-Salpetersäure-Reagenz: 6,4 ml konz. Salpetersäure p. a.  
+ 100 ml Eisessig, dest. Wasser ad 1 l.  
Gelatine-Lösung: 6,2 g Gelatine ad 1 l dest. Wasser.

### Meßansatz:

3,00 ml Eisessig-Salpetersäure-Reagenz.  
0,2 ml Gelatine-Lösung.  
0,050 ml Probe bzw. Eichlösung.

<sup>1)</sup> Mit Unterstützung des Bundesministers für Bildung und Wissenschaft (Projekt DV 5305).

Zu Beginn der Messungen wird mit einer Eichlösung der Reagenzien-Leerwert 3mal bestimmt, der bei dem beschriebenen Gerät etwa 17–21 mMol/l beträgt. Der Leerwert wird am Gerät eingestellt und bei den nachfolgenden Messungen automatisch abgezogen.

Einzelheiten s. Bedienung.

### Beschreibung des Gerätes

#### *Allgemeine Beschreibung der Elektronik*

Das Meßprinzip des Chlorid-Titrators beruht auf dem 1. FARADAY'schen Gesetz:

$$n = \frac{1}{F} \cdot i \cdot t$$

$n$  = Ladungsmenge

$F$  = Faraday-Konstante = 96520 [As/Mol Elektronen]

$i$  = Strom [A]

$t$  = Zeit [s].

Für eine einwandfreie Bestimmung von  $n$  muß in dieser Darstellung ein absolut konstanter Strom (unabhängig von Temperatureinflüssen, Zustand der Elektroden und Anfangsleitfähigkeit der Probe) erzeugt und eine genaue Zeitmessung vorgenommen werden. Eine Unabhängigkeit von diesen Fehlern kann durch Bilden des Zeitintegrals über den Strom erreicht werden. Da für das Meßgerät eine digitale Anzeige angestrebt wurde und Integrationen mit großen Zeitkonstanten in der Elektronik Schwierigkeiten bereiten, empfiehlt sich eine Integration des Meßergebnisses in kleinen Einzelschritten.

Bei der Dimensionierung des Integrierers wurde von folgenden Überlegungen ausgegangen:

Der optimale Meßbereich des Gerätes sollte bei etwa 100 mMol/l Chlorid liegen. Dabei wird eine Auflösung von etwa 0,1% angestrebt. Bei einer Gesamtmeßzeit

von 20 Sek. und einem Probenvolumen von 50  $\mu$ l errechnet sich für die genannte Konzentration ein Generatorstrom  $i$ :

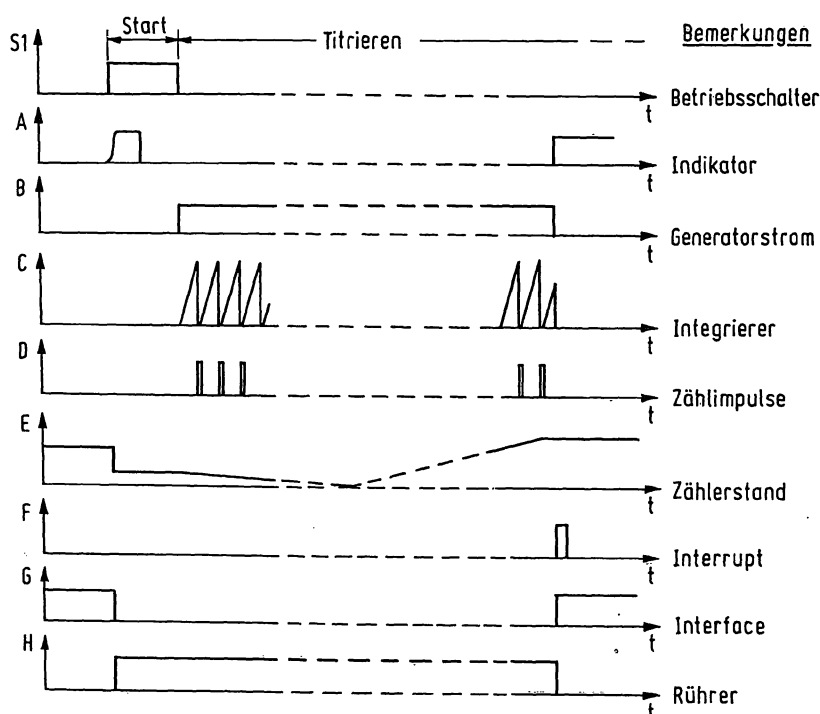
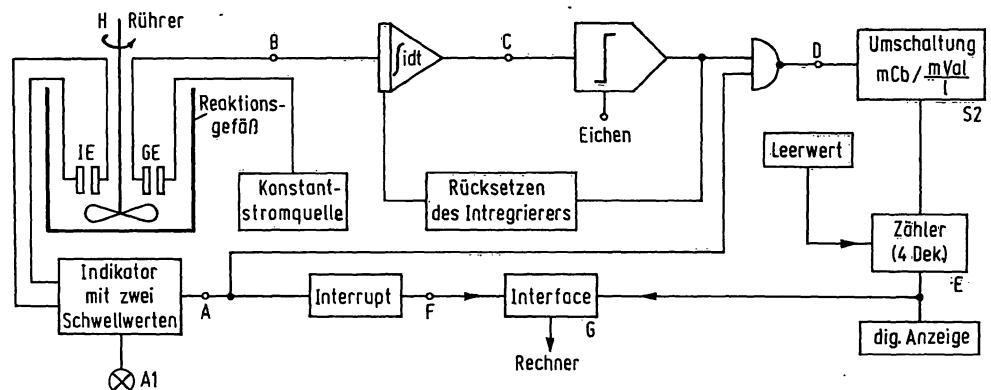
$$i = \frac{c \cdot v \cdot F}{t} = \frac{0,1 \cdot 0,05 \cdot 10^{-3} \cdot 96520}{20} \\ = \underline{\underline{24,13 \text{ mA}}}$$

Durch Ändern des Stromes auf 25,0 mA und Unterdrücken jedes zweiten Zählimpulses kann man die umgesetzte Ladung bei gleichem Probenvolumen direkt in mCb messen.

Die Funktion des Gerätes wird durch Block- und Impuls-Diagramm beschrieben (Abb. 1 und Abb. 2). In das Reaktionsgefäß ragen zwei Elektrodenpaare, die von galvanisch getrennten Stromkreisen gespeist werden. Die Indikatorelektroden dienen zur Leitfähigkeitsmessung. Die angeschlossene Komparator-schaltung hat einen niedrigen Schwellwert zur Signalisation des Titrationsbeginns mit einer Anzeigelampe und schaltet dann auf einen höheren Schwellwert um, der dem Abschaltpunkt der Titration entspricht. Durch

die Generatorelektroden fließt ein konstanter Strom und wird jeweils von einem festen Anfangswert aus über kleine Zeiteinheiten integriert. Der auf den Integrierer folgende Komparator bewirkt die Quantelung und erzeugt je einen Zählimpuls bei Erreichen der Komparatorschwelle. Über eine vom Indikator gesteuerte Torschaltung gelangen die Zählimpulse über die Umschalteneinheit (mMol/l oder mCb) auf den dekadischen Zähler und die Zifferanzeigeeinheit. Der bei jeder Messung zu berücksichtigende Leerwert der Reagenzien wird an einem dreistelligen Codierschalter einmal vorweg eingestellt. Beim Beginn der Titration wird der Zähler auf diesen Wert automatisch zurückgestellt, der dann vom Meßergebnis subtrahiert wird. Am Endpunkt der Titration wird der Indikatorschwellwert überschritten und damit der Zählvorgang unterbrochen. Gleichzeitig werden Generatorstrom und Rührer abgeschaltet und der Zählerstand wird vom Interface, das nur zur Anpassung an den Rechner dient, übernommen. Ein zeitlich verschobener Interrupt-Impuls signalisiert dem Rechner den bis zum nächsten Start anstehenden Meßwert.

Abb. 1  
Blockdiagramm des Chlorid-Titrators



zu Abb. 1

- A = Indikator
- B = Generatorstrom
- C = Kompensation der Integrierer-Offsetspannung
- D = Kopplung Impulszähler/Taktausgang
- E = Zähler
- F = Interrupt
- G = Interface
- GE = Generatorelektroden
- H = Rührwerk
- IE = Indikatorelektroden
- S1 = Betriebsschalter

S2 Schalter zum wahlweisen Umschalten der Anzeige auf mCb oder mVal/l

Abb. 2

Impulsdiagramm zu Abbildung 1  
Die Buchstaben A bis H beziehen sich auf die entsprechenden Punkte des Blockdiagramms

Für den Versuchsaufbau des Gerätes wurden von einem marktüblichen Chlorid-Titrator<sup>2)</sup> die Elektroden und das Rührwerk übernommen. Die gesamte Elektronik, einschließlich der Netzteile, ist auf drei Steckkarten im Europa-Format aufgebaut. Als Anzeigeeinheit wurde ein Anzeigeblock mit 4 Ziffernanzeigerröhren und drei Codierschaltern zur Einstellung des Leerwertes vorgesehen<sup>3)</sup>.

#### Herstellungskosten

Der Materialwert der Elektronik und der mechanischen Einzelteile beträgt etwa 850,— DM ausschließlich Rechner-Interface (Dezember 1970).

#### Eichung der Elektronik

Die Eichung des Gerätes ist ein einmaliger Vorgang, den der Anwender nicht zu wiederholen braucht. Im Gegensatz zum marktüblichen Titrator, bei dem die Genauigkeit der Eichung von der Eichlösung und dem pipettierten Volumen abhängt, liegt der besondere Vorteil des echt integrierenden Verfahrens in der Absoluteichung. Man benötigt dazu ein digitales Vielfachinstrument der Genauigkeitsklasse 0,1 und einen Frequenzmesser oder Impulszähler mit einer Meßzeit von 10 Sek. oder mehr. Nach einer ebenfalls nur einmal durchzuführenden Kompensation der Integrierer-Offsetspannung (Punkt C, Abb. 1) wird zunächst bei betriebswarmem Gerät der Konstantstromgenerator auf den errechneten Wert von 24,13 mA eingestellt. Danach wird der Impulszähler an den Taktausgang (Punkt D, Abb. 1) angekoppelt und der auf den Integrierer folgende Komparator so abgeglichen, daß z. B. in 10 Sek. 500 Impulse gezählt werden. Nach diesem Abgleich entspricht ein digit der Anzeige einer Konzentration von 0,1 mMol/l Chlorid.

Unter der Voraussetzung, daß Integrierer und Komparator eine hohe Langzeitstabilität besitzen, kann nach erfolgter Eichung der zu messende Generatorstrom in weiten Grenzen schwanken, ohne das Meßergebnis zu beeinflussen. Die Konstantstromquelle kann daher einfacher und preiswerter ausgeführt werden als in bisher üblichen Geräten.

#### Bedienung

Zur Messung werden die Elektroden in das Reaktionsgemisch eingeführt. Durch Bedienen des Schalters S 1 (s. Abb. 2) wird die Anzeige auf den am Codierschalter eingestellten Leerwert voreingestellt, das Rührwerk eingeschaltet. Die Indikatorlampe leuchtet so lange auf, bis der Indikatorstrom unter einen Schwellwert abgesunken ist. Nach Erlöschen der Lampe wird der Schalter S 1 in die Position „Titrieren“ gesetzt. Der Gang der Titration wird fortlaufend angezeigt. Nach Erreichen des Endpunktes bleibt das Rührwerk stehen und die Anzeige bleibt konstant. Damit ist der Arbeitszyklus beendet.

<sup>2)</sup> Fa. Aminco, bezogen durch Colora-Meßtechnik GmbH.

<sup>3)</sup> Hersteller: Contraves Industrieprodukte GmbH.

## Ergebnisse

### Praktische Erfahrungen

Die in der Originalmethode (1) vorgeschlagene Bestimmung des Leerwertes durch Titration einer Lösung, die kein Chlorid enthält, ergibt bei beiden Gerätetypen, dem Originalgerät nach CORLOVE und unserer Neukonstruktion, einen Leerwert, der 2 bis 3 mMol/l zu niedrig ist. Da der Leerwert vom Probenwert abgezogen wird, ist dieser bei der Originalmethode entsprechend etwas zu hoch. Wir empfehlen daher ein anderes Vorgehen:

Es wird eine Lösung mit bekanntem Chloridgehalt wiederholt titriert. Die Differenz aus gefundener und vorgelegter Konzentration ist der Leerwert. Am Gerät (vgl. Abb. 4) wird dieser Leerwert mit Schaltern zu Beginn der Meßserie fest eingestellt. Bei diesem Verfahren ergeben sich im Bereich von 20 bis 200 mMol/l richtige Ergebnisse in den Grenzen der in Tabelle 1 angegebenen Fehlerbreiten.

### Präzision und Richtigkeit

Für wäbr. Lösungen liegt die Präzision in der Serie der Methode zwischen 0,3 und 1,6%, ausgedrückt als Variationskoeffizient von Wiederholungsmessungen (Tab. 1). Diese Toleranzen sind nur einhaltbar, wenn der Zustand der Generatorelektroden und die Zuverlässigkeit der verwendeten Mikropipette scharf kontrolliert werden. Bei eiweißhaltigen Proben liegt die

Tab. 1  
Präzision von Chlorid-Bestimmungen in wäbr. Lösungen  
(Titrisol, Merck)

[Cl <sup>-</sup> ] vorgegeben [mMol/l]	n	[Cl <sup>-</sup> ] gefunden [mMol/l]	Fehler [%]	VK [%]
20	8	20,2	+1,0	8,2
40	10	40,0	-0,1	1,5
60	10	59,9	-0,2	1,8
80	10	80,1	+0,1	0,7
100	13	100,4	+0,4	0,9
120	11	119,9	-0,1	0,8
140	9	140,0	+0,0	0,5
160	10	159,9	-0,0	0,3
180	10	181,0	+0,6	0,6
200	10	198,9	-0,6	0,4

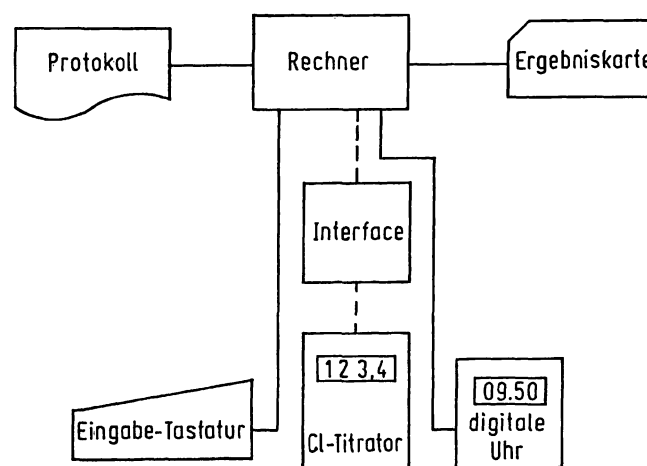


Abb. 3

Verbindung des Chlorid-Titrators mit einem Datenerfassungssystem

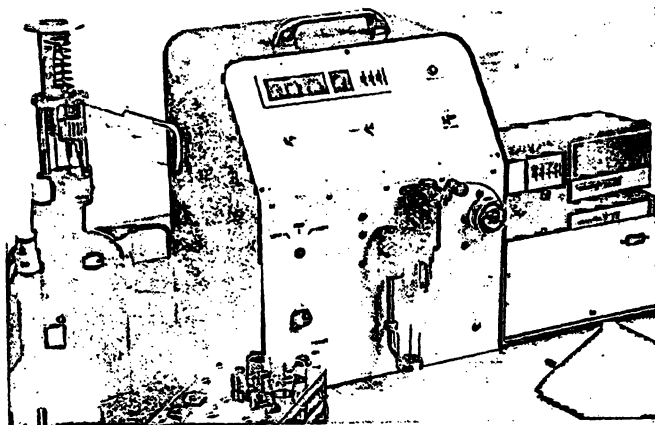


Abb. 4  
Der Chlorid-Titrator

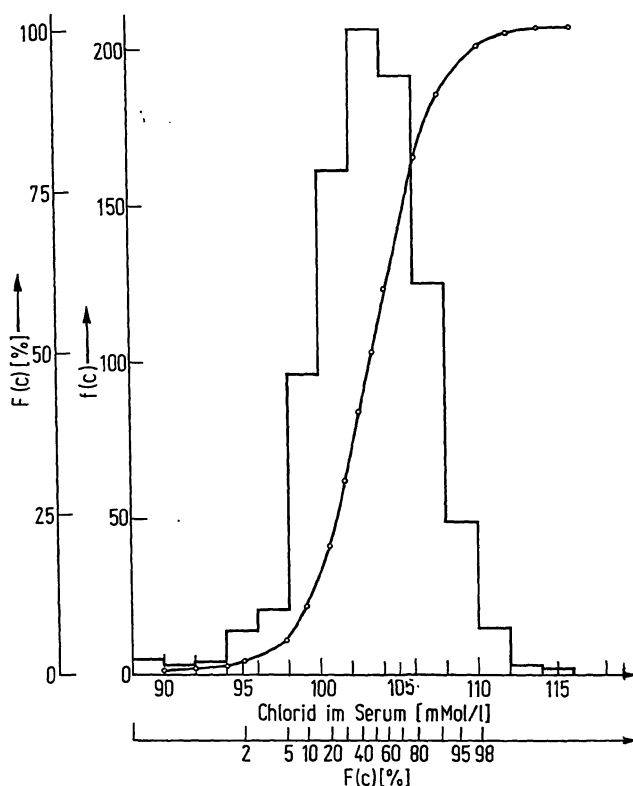


Abb. 5

Serum-Chlorid-Konzentrationen gesunder Erwachsener (18–65 Jahre,  $n = 895$ ). Treppenkurve, relative kumulierte Häufigkeit und Normalbereiche

Präzision in der Serie in vergleichbarem Bereich. So ergab die 20fache Chlorid-Bestimmung in einer Serie bei einem Rinderserum einen Variationskoeffizienten von 1,6% bei einer Konzentration von 98,0 mmol/l. Die Bestimmung von Serum-Chlorid-Konzentrationen bei klinisch gesunden Probanden lieferte Werte, die sich mit Literaturangaben decken (Abb. 5). Vergleichsmessungen mit Seren von Normalpersonen an dem Originalgerät nach CORLOVE ergaben innerhalb der Fehlerbreite der Methode liegende identische Ergebnisse. Da das beschriebene Gerät am physikalisch-chemischen Prinzip der Methode nichts ändert, haben wir auf zusätzliche Versuche zur Richtigkeit verzichtet.

#### On-line-Betrieb mit einem Datenerfassungssystem

Abbildung 3 zeigt die Eingliederung des neu entwickelten Gerätes in ein z. Z. in Erprobung befindliches Datenerfassungssystem, das die neben dem Meßergebnis zu einem vollständigen Datensatz benötigten Informationen teils automatisch (z. B. Datum und Uhrzeit), teils manuell (z. B. die Patienten-Nummer) erfaßt und weiterverarbeitet. Erste praktische Erfahrungen mit der angegebenen Gerätekombination zeigen einen deutlichen Rationalisierungseffekt im Arbeitsablauf.

#### Diskussion

Die von CORLOVE (1) angeführte Methode der Chlorid-Bestimmung in Körperflüssigkeiten durch Generieren von Silber-Ionen im Reaktionsgemisch gilt allgemein als die einfachste und zuverlässigste Methode (2). Die marktüblichen Chlorid-Titratoren lassen jedoch in bezug auf die Elektronik noch einige Wünsche offen. So sind sie u. a. nicht ohne Umbau an einen Meßrechner anschließbar. Der von uns beschriebene Prototyp ist einfacher zu bedienen als sein Vorgänger. Durch Wegfall der täglichen Eichung entfällt eine weitere Unsicherheit der Messung. Es sind Absolutmessungen wahlweise in mCb oder mmol/l möglich. Die elektronische digitale Anzeige umfaßt eine zusätzliche Dezimalstelle. Bei Beginn des nächsten Arbeitsganges erfolgt eine automatische Rücksetzung der Anzeige auf den negativen Leerwert. Für den Anschluß eines Computers steht eine Kopplungselektronik (interface) zur Verfügung, die es bisher nicht gab. Das Prinzip der Absolutmessung erlaubt theoretisch eine Vollmechanisierung des Verfahrens, die anzustreben wäre.

#### Literatur

1. CORLOVE, E., H. V. TRAUTMAN und R. L. BOWMAN, J. Laborat.-Clin. Med., S. Louis 51, 461 (1958). — 2. RICHTERICH, R., Kli-

nische Chemie. 2. Aufl., Akad. Verlags-Ges. Frankfurt (1968) S. 200.

# Auf sicherem Kurs



Qualitätskontrolle im klinisch-chemischen Labor mit

# Versatol<sup>®</sup>

Standard- und Kontrollserien

LABORDIAGNOSTICA  
GODECKE

## SZINTILLATIONS-CHEMIKALIEN UND ZUBEHÖR

wie PPO, POPOP, Butyl-PBD,  
TRITON X-100,  
Hyamin-Hydroxid usw.

Meßgefäße aus kaliummarmem  
Glas, Polyäthylen-Meßgefäße,  
Schraubverschlüsse

**liefert preiswert:**

**WERNER ZINSSER**  
SCINTILLATORS

6 Frankfurt 90  
Leipziger Straße 65  
Telefon 70 67 64

# Titrationen in nichtwässrigen Medien

Von Dr. ISTVÁN GYENES C.Sc.  
(Chim.)

Dozent an der Universität  
für Chemische Industrie Veszprém,  
Ungarn; Leiter der physikalisch-  
chemischen Forschungsabteilung der  
Chem. Fabrik Gedeon Richter AG,  
Budapest

3., neubearbeitete und ergänzte  
Auflage

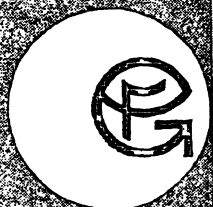
Aus dem Englischen übersetzt  
von Tibor Wein

1970. 701 Seiten, 206 Abbildungen,  
108 Tabellen, Format 16,7 x 23,5 cm,  
Ganzleinen DM 84,—  
ISBN 3 432 01619 0

Aus den Besprechungen

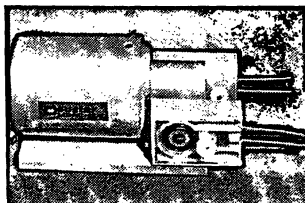
... Der Autor hat es verstanden, in  
sehr glücklicher Weise theoretische,  
apparative und praktische Aspekte  
in einen Band zu vereinen ...  
Etwa 40 % des Umfangs sind prak-  
tischen Verfahren (17 Kapitel)  
vorbehalten, wobei neben Be-  
sprechung aller bekannten Varianten  
und ihrer Fehlermöglichkeiten  
auch zahlreiche Bestimmungsvor-  
schriften zu finden sind. Das Buch  
birgt eine Fülle von Informationen für  
Theorie und Praxis und dürfte wohl  
in Kürze zum Standardwerk geworden  
sein; es kann bestens empfohlen  
werden.

*Berichte Physiologie, physikalische  
Chemie und Pharmakologie*



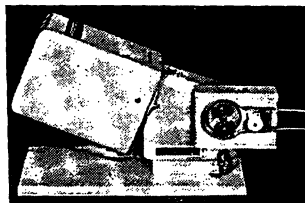
**Ferdinand  
Enke Verlag  
Stuttgart**

## MINI-SCHLAUCHPUMPEN FÜR MEDIZIN, LABOR UND FORSCHUNG



### FAVORIT 2000

Förderleistung:  
10—110 ml/min.  
je nach Schlauch-Ø  
Maße: 180 x 100 x 95 mm  
Gewicht: 2,3 kg  
Saugleistung: 8 m  
Förderhöhe: 25 m



### FAVORIT 5000

Stufenlos regelbar  
Förderleistung  
0,3—170 ml/min  
Maße: 260 x 100 x 175 mm  
Gewicht: 3,5 kg  
Saugleistung: 8 m  
Förderhöhe: 25 m

**DEUSTER-Laborgeräte, 8 München 12, Schießstättstr. 27 Tel. 0811/503401**